

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

N^o

61

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

ANDRÉ GUSTAVE HANHART

né le 28 avril 1903, à Sarrebourg (Moselle)

LA TUBERCULOSE BOVINE LES MOYENS DE LA PRÉVENTION LE B. C. G.

JURY :

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de médecine.

Assesseurs : { M. PANISSET, } Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 { M. LESBOUYRIÈS, } d'Alfort

1932

Imprimerie Union, Mulhouse
35, rue des Trois-Rois

LA TUBERCULOSE BOVINE
LES MOYENS DE LA PRÉVENTION
LE B. C. G.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

N° 64

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

ANDRÉ GUSTAVE HANHART

né le 28 avril 1903, à Sarrebourg (Moselle)

LA TUBERCULOSE BOVINE LES MOYENS DE LA PRÉVENTION LE B. C. G.

JURY :

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de médecine.

Assesseurs :

{	M. PANISSET,	}	Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
	M. LESBOUYRIÈS,		

1932

Imprimerie Union, Mulhouse
35, rue des Trois-Rois

Personnel Enseignant de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS :

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques . .	BRESSOU
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnas- siers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIÈS
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro- biennes et police sanitaire, clinique	PANISSET
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT
Zootecnie et économie rurale	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	{ DECHAMBRE et HENRY
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE

Professeur agrégé : M. LESBOUYRIÈS

Chef de Travaux agrégé : M. SIMONNET

Chefs de Travaux :

M. MONVOISIN

M. MOUSSU (R)

M. VALADE

M. BRION

M. GORET

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LESBOUYRIÈS

*Hommages respectueux
et reconnaissants.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

C'est moins une thèse que l'exposé d'une question qui depuis de longues années défraie presque sans discontinuité la chronique scientifique et médicale.

Le bacille de Koch découvert, les savants français et étrangers ont étudié l'agent causal de la tuberculose et ont mis longtemps à le connaître convenablement, nous ne disons pas complètement, puisque son étude réserve encore des surprises aux chercheurs et chaque jour enregistre de nouvelles conquêtes.

Pendant de nombreuses années aussi on a considéré que le bacille de la tuberculose humaine n'était pas le même que celui de la tuberculose bovine.

Il appartenait à l'Ecole Française représentée par le Professeur Nocard d'Alfort de soutenir le premier que le bacille de Koch était le même dans toutes les espèces, mais qu'il était capable de modifier son aspect suivant les organismes dans lesquels il avait créé des lésions au cours de toute une théorie de générations.

Jeune praticien nous destinant à la clientèle et par conséquent devant être aux prises avec la tuberculose bovine et toutes ses conséquences, nous nous sommes appliqués, après avoir étudié les travaux publiés sur la tuberculose, à essayer de bien connaître

les essais d'immunisation et de prémunition contre la terrible maladie et pour utiliser plus tard ceux qui constituent un moyen prophylactique sérieux.

Ce sont ces études que nous soumettons à nos Juges en sollicitant leur indulgence.

Si notre jeune âge ne nous a pas permis d'apporter une contribution personnelle en la circonstance, nos Maîtres voudront bien nous excuser et recevoir ici l'assurance que nous nous appliquerons à nous tenir constamment au courant des questions de ce genre et à en faire bénéficier nos malades, l'économie rurale et la santé publique en général.

HISTORIQUE

Pour préserver les animaux des différentes maladies contagieuses qu'ils peuvent contracter au cours de leur existence, on leur inocule des produits renfermant des microbes vivants, des microbes tués ou leurs extraits. On leur confère ainsi une immunité active. Cette immunité est de longue durée et rigoureusement spécifique. Les modes d'infection sont très variables. La méthode la plus ancienne consiste à introduire le vaccin en un endroit, où il ne se résorbe que très lentement. Les voies d'introduction sont : les voies souscutanée, intramusculaire, intraveineuse et intrapéritonéale. Nous pouvons encore déposer le vaccin dans l'épaisseur de la peau, sur la conjonctive, sur la muqueuse nasale et trachéale ou le faire absorber par la voie buccale.

Qu'advient-il des microbes introduits dans l'organisme? Nombreuses furent les théories qu'on nous a données pour expliquer l'immunité. Ainsi nous connaissons les théories fondamentales de Pasteur, de Chauveau, d'Ehrlich et de tant d'autres chercheurs.

Pour Metschnikoff l'immunité serait due à la phagocytose. On admet aujourd'hui que l'immunité active est le résultat de la formation d'anticorps au sein de l'organisme, anticorps qui sont élaborés par les leucocytes.

Il existe des maladies infectieuses contre lesquelles différentes espèces animales semblent posséder une immunité naturelle. Ainsi les animaux ne contractent pas la rougeole, le bœuf résiste à une infection par le bacille de la morve. Par contre toutes les espèces animales de mammifères et d'oiseaux sont sensibles au bacille de Koch.

L'absence d'immunité naturelle contre la tuberculose, la fréquence et la gravité de l'infection suffiraient à expliquer l'abondance des recherches sur l'immunisation antituberculeuse, les espoirs qu'elles ont fait naître et les échecs successifs auxquels elles ont abouti, mais rien n'a découragé les savants, puisque, comme nous le verrons plus loin, les laboratoires ont mis en œuvre toutes nos connaissances et tous leurs efforts pour arriver à mettre l'homme et les animaux à l'abri de la tuberculose.

L'objet de ce travail est de passer en revue les tentatives qui ont été faites pour immuniser contre la tuberculose.

PRINCIPAUX ESSAIS D'IMMUNISATION

Nous voyons successivement les auteurs partir de bacilles tuberculeux humains, équin, bovins, aviaires aussi bien que des bacilles des animaux à sang froid. En ce qui concerne les animaux, notamment les bovins, le Bovovaccin de Behring, puis le Tauruman ont fait l'objet de nombreux essais.

Les expériences avec le Bovovaccin ont démontré que les animaux ainsi vaccinés ne résistaient pas longtemps à la contagion. Koch, Schutz, Neufeld et Miessner tentent d'immuniser les animaux en partant du Tauruman composé de bacilles humains. A la suite de l'injection de leur vaccin on constate des lésions tuberculeuses des mamelles, des articulations, etc.

Les essais tentés avec des bacilles tuberculeux atténués n'ont pas donné de meilleurs résultats.

On s'est alors adressé au bacille tuberculeux tué et on voit successivement Loeffler, Levy, Noguchi, Zeuner, Moussu et Goupil, Rappin, Behring, Calmette, Ceronson s'attaquer au problème dans ces conditions, puis l'abandonner.

On tente alors l'immunisation par des extraits de bacille tuberculeux (tuberculine) et on utilise la tuberculine de Koch, de Denys, Löwenstein, Rosen-

bach, Vallée, Klebs, Gessen, Ishigami, etc., les tentatives ne sont pas plus heureuses.

On passe à l'emploi de combinaisons de vaccins et de sérums et nous voyons tour à tour Marmorek, Bruschetti, Calmette et Guérin, Meyer et Ruppel essayer cette méthode sans succès.

A la vérité toutes ces tentatives ayant pour but de créer un état réfractaire par la vaccination n'ont pas abouti. Une seule méthode peut être mise en œuvre avec avantage, celle de la prémunition. Elle consiste à provoquer une infection légère, sans danger pour l'organisme, mais qui aussi longtemps qu'elle dure, met l'organisme à l'abri des réinfections, c'est-à-dire des risques de l'infection naturelle.

C'est l'application de cette méthode qui nous conduit aux procédés les plus récemment utilisés pour protéger contre la tuberculose, celui de Vallée et celui de Calmette et Guérin.

METHODE DE VALLEE

Vallée a pu observer au cours de ses expériences des variations de la lésion locale qu'on obtient à la suite de la vaccination. Or, cette lésion est indispensable pour conférer aux animaux un état de prémunition. L'auteur avait utilisé comme excipient irrésorbable l'huile de vaseline qui devait empêcher une résorption rapide des produits bacillaires. L'incorporation de sable ou de grés devait faciliter la constitution de la lésion locale indispensable à l'établissement de la prémunition.

Les essais entrepris, notamment l'expérience publique de Jagny, ont montré la valeur du procédé. Les animaux prémunis exposés à une contamination naturelle très sévère ont contracté la tuberculose, mais sous une forme beaucoup plus bénigne que les témoins. Chez les prémunis l'infection est restée localisée aux ganglions.

Pourtant les résultats n'ont pas été constants et certains animaux ne présentaient aucune lésion à la suite de l'inoculation. Chez d'autres il se formait des tumeurs kystiques. Mais seuls les animaux qui présentaient des foyers actifs en forme de placards durs pouvaient être considérés comme prémunis.

Vallée a attribué ces actions divergentes du vaccin à la qualité des huiles de vaseline utilisées comme excipient. Selon leur provenance on trouve dans

les vaselines différents carbures et en les lavant à l'eau distillée on obtient des reliquats de fabrication assez variables.

Dans une série d'expériences, Todoroff a montré que l'huile de vaseline utilisée comme excipient n'est pas encore neutre, mais qu'elle agit au contraire sur les bacilles tuberculeux en atténuant leur virulence. L'auteur a utilisé une huile de vaseline pure vendue comme produit « médicinal » et un bacille provenant de la souche bovine dite Vallée qui est réputée très virulente.

Dans une première expérience, Todoroff fait une suspension d'un cinquième de milligramme de bacille dans un demi ccm d'huile de vaseline. Après un repos de vingt-quatre heures, il l'inocule à cinq cobayes sous la peau de la face interne de la cuisse. L'un d'eux meurt le quarante-cinquième jour. Les autres sont tués après deux mois.

A l'autopsie le parenchymes n'ont que des lésions minimes sauf le poumon d'un sujet qui présente des foyers tuberculeux. Mais au niveau des chaînes ganglionnaires on constate une infection massive du bacille tuberculeux.

L'expérimentateur injecte alors la même suspension aux mêmes doses à cinq autres cobayes mais seulement après une attente de dix jours. On fait l'autopsie deux mois plus tard. Seuls les ganglions lymphatiques présentent des lésions bacillaires, les parenchymes sont indemnes.

Dans une seconde expérience, Todoroff injecte un dixième de milligramme de bacilles en suspension dans un demi ccm d'huile de vaseline. Après dix jours de repos il l'inocule à des cobayes qui tués

soixante-deux jours plus tard ne présentent que des lésions des ganglions de premier rang. D'autres cobayes qui avaient été inoculés sont tués au bout de 150 jours et présentent à l'autopsie des altérations ganglionnaires généralisées.

Si on inocule le produit trente jours après sa préparation et qu'on tue les cobayes 141 jours plus tard, on ne trouve que des lésions des ganglions trachéo-bronchiques.

Ces faits permettent de conclure que l'huile de vaseline diminue la virulence des bacilles tuberculeux et nous avons ainsi une méthode qui permet de créer des lésions tuberculeuses localisées aux ganglions dont l'évolution est très lente. Cette propriété de l'huile de vaseline ne faisait que contribuer à la création d'une lésion locale par un bacille dont l'action pathogène restait localisée.

Malgré les qualités du vaccin et les indéniables résultats de son application, la méthode de Vallée n'a pas connu la faveur durable qui devait accueillir le vaccin proposé par MM. Calmette et Guérin sous le nom de B.C.G.

METHODE CALMETTE ET GUERIN

On ne saurait mieux faire que d'emprunter aux auteurs de la méthode l'exposé des principes qui les ont guidés dans le choix du vaccin et dans les modes de son application :

« Les recherches expérimentales poursuivies depuis la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch, surtout au cours des trente dernières années ont mis en évidence ce fait que la plupart des êtres humains se vaccinent spontanément contre l'infection tuberculeuse dès leur plus jeune âge parce qu'il leur arrive d'absorber, soit avec le lait maternel ou avec tout autre aliment, soit par les diverses surfaces muqueuses, soit même, dans certaines conditions, par la peau, quelques unités de bacilles tuberculeux. Ceux-ci sont tellement répandus dans les milieux qui nous entourent, ils sont si facilement disséminés par la toux ou les produits d'expectoration des malades phtisiques, par les poussières, par les mouches, par le lait non pasteurisé ou non bouilli, et même par les excréments intestinaux des sujets, apparemment sains, porteurs de lésions tuberculeuses latentes, qu'ils sont à peu près inévitables, et les précautions que l'on peut prendre pour s'y soustraire ne réussissent qu'exceptionnellement à nous en préserver. »

« Or ces contaminations « paucibacillaires », comme on les désigne aujourd'hui, c'est-à-dire réa-

lisées par quelques unités de bacilles, ne provoquent dans l'organisme aucun trouble physiologique. Elles se bornent à le sensibiliser à l'égard de la tuberculine, à lui conférer l'état d'allergie, et cette sensibilisation, d'ailleurs inconstante, est tantôt fugace, tantôt durable. Il arrive fréquemment qu'elles soient bien tolérées et, à la condition expresse qu'elles ne se renouvellent pas avant un délai suffisamment long, elles peuvent déterminer un état particulier d'immunité qui rend ultérieurement inoffensives, pour le même sujet, d'autres infections plus abondantes.»

« Cette sorte d'immunité, traduite par la résistance aux réinfections, ne se manifeste, comme dans la syphilis, la morve, les brucelloses, les piroplasmoses, le paludisme, et sans doute d'autres maladies telles que la lèpre, qu'autant que l'organisme héberge quelques éléments du parasite spécifique, et à la condition expresse que ces éléments soient vivants, mais en assez petit nombre et assez peu virulents pour ne déterminer ni lésions graves, ni troubles fonctionnels incompatibles avec la vie. »

« On ne réussit pas à l'obtenir, sinon pour un laps de temps très court, en utilisant les bacilles tués par chauffage ou par divers agents physiques ou chimiques, non plus qu'en substituant à ceux-ci les substances variées qu'on peut en extraire. »

« Tous les essais de vaccination aboutirent à des échecs. »

« En présence de ces insuccès, Gerald Webb et W. Williams, aux Etats-Unis, plus récemment Selter à Bonn, n'ont pas hésité à inoculer non seulement aux animaux, mais même à des enfants de divers âges,

de très faibles doses de bacilles virulents d'origine humaine.»

«On peut difficilement imaginer que l'emploi de bacilles virulents pour l'homme ou pour les animaux domestiques ait jamais la moindre chance d'entrer dans la pratique, car les sujets ainsi infectés, et non vaccinés, outre qu'ils peuvent devenir une source de contagion pour leur entourage, demeurent fatalement sous la menace constante d'une généralisation tuberculeuse survenant à la suite de la caséification lente d'un tubercule.»

«Il n'est pas davantage possible de s'adresser aux cultures de bacilles tuberculeux modifiés par vieillissement, ou spontanément atténués, telles que celles qu'on isole parfois de certaines lésions cutanées, osseuses ou ganglionnaires, la RI. de Saranac, par exemple, ou la TB-18 de Uhlenhuth, car l'expérience nous apprend que, si ces cultures, injectées à assez fortes doses aux animaux sensibles, sont en général bien tolérées, elles n'en sont pas moins capables de créer des lésions locales tuberculeuses, et celles-ci sont réinoculables d'animal à animal.»

«Pour réaliser une vaccination préventive de la tuberculose qui n'offre réellement aucun danger et qui soit aussi efficace que l'infection spontanée par quelques unités de bacilles virulents, il est donc indispensable de s'adresser à une souche de bacilles qui soit définitivement rendue inapte à provoquer une tuberculose progressive, quelle que soit la dose à laquelle elle pénètre dans l'organisme animal ou humain. Il faut que cette souche soit également inoffensive pour toutes les espèces animales sensibles à l'infection tuberculeuse, fut-ce pour les oiseaux

de basse-cour. Il est cependant nécessaire qu'elle soit douée des mêmes fonctions antigènes que possèdent les bacilles virulents et qu'elle se révèle apte à la formation d'anticorps (ou substances défensives) à la présence desquels il semble bien que soit liée la résistance aux réinfections qui caractérise l'immunité anti-tuberculeuse.»

«C'est précisément une telle souche vaccinale, comparable aux vaccins de Pasteur (charbon, choléra des poules, rouget du porc, rage) et d'atténuation fixée, que nous nous sommes efforcés d'obtenir avec mon collaborateur C. Guérin, et voici plus de trente ans que nous demeurons fidèlement attachés à l'étude de ce problème. Si nous sommes parvenus à le résoudre, ce sont seulement les générations à venir qui en apporteront le témoignage. Mais, dès maintenant, les faits expérimentaux et les observations cliniques accumulés démontrent qu'en utilisant notre souche dans les conditions que nous avons précisées et que je vais décrire, il est manifesté qu'on peut lutter efficacement contre l'infection tuberculeuse, surtout dans le très jeune âge, et réduire dans une proportion importante la mortalité générale infantile.»

«Dès 1901, à la suite d'expériences que nous avons entreprises avec C. Guérin sur des chevreaux, puis sur des jeunes bovins, nous nous étions convaincus du rôle prédominant, dans l'infection tuberculeuse pulmonaire, comme dans la morve pulmonaire du cheval, de l'absorption des bacilles virulents par les muqueuses digestives. Pour étudier ce mode d'infection dans des conditions comparables à celles qui se trouvent réalisées dans l'infection naturelle, nous nous sommes appliqués à

faire absorber, à nos animaux, soit avec des aliments, soit au moyen d'une sonde œsophagienne, des bacilles aussi finement divisés que possible. A cet effet, nous émulsionnons nos cultures dans un mortier d'agate d'abord avec un peu de jaune d'œuf, puis avec de la bile pure stérile. C'était la bile qui nous donnait les meilleurs résultats. Nous avons alors pensé à rendre les cultures plus aisément émulsionnables en effectuant les ensemencements de bacilles sur des pommes de terre cuites dans de la bile de bœuf, et rangées dans des tubes étranglés de Roux remplis eux-mêmes de bile pure glycerinée à 5 % et stérile, de telle sorte que l'extrémité de la pomme de terre plonge dans ce liquide extrêmement alcalin et riche en lipoïdes. Nous constatons bientôt qu'effectivement le bacille tuberculeux poussait très bien sur ce milieu, où il prenait des caractères très particuliers, analogues à ceux que présente le bacille morveux. Il s'émulsionnait dans l'eau salée physiologique, beaucoup plus aisément que les cultures en bouillon ou en pomme de terre glycerinée ordinaire, et infectait les animaux beaucoup plus facilement à très faibles doses. Nous prîmes donc l'habitude de nous servir des pommes de terre biliées pour nos réensemencements et, après une trentaine de ces réensemencements successifs, nous nous sommes aperçus que notre culture, d'origine bovine très virulente (elle provenait d'une souche isolée en 1902, par Nocard, d'un lait extrait d'une mamelle tuberculeuse), ne tuait plus le cobaye. Après soixante cultures successives sur bile, elle était encore faiblement virulente pour le lapin et pour le cheval; elle ne l'était plus du tout pour le cobaye, ni pour le singe

ni pour le veau. Alors nous avons poursuivi nos recherches dans cette voie et, en 1912, nous avons entrepris de vastes expériences sur les veaux, dans une étable spéciale disposée pour réaliser au mieux les conditions de contamination naturelle. Ces expériences ont été prématurément interrompues par la guerre, mais elles nous avaient déjà fourni des données fort intéressantes que nous avons publiées en 1920 dans les Annales de l'Institut Pasteur.»

«Nous étions parvenus à démontrer la possibilité de conférer aux jeunes veaux, par l'inoculation intraveineuse, ou mieux sous-cutanée, d'une quantité suffisante de notre bacille bilié (50 à 100 milligrammes), une résistance manifeste aux infections naturelles ou expérimentales virulentes, et nous pouvions affirmer que cette résistance persistait pendant douze à dix-huit mois vis-à-vis des infections expérimentales d'épreuves. Nous devons, en conséquence orienter vers l'obtention de l'immunité contre la tuberculose, en tâchant de réaliser l'imprégnation aussi précoce que possible du système lymphatique du jeune animal, dès après sa naissance, par les voies normales d'infection, c'est-à-dire par le tube digestif, avec des bacilles tuberculeux atténués, gardant toutes leurs propriétés antigènes, mais sûrement incapables de développer une tuberculose progressive.»

«Notre bacille bilié, que par abréviation on désigne aujourd'hui par les initiales B.C.G. (bacille Calmette-Guérin) en était alors à sa 230^e culture sur bile, et ses caractères ne se modifiaient plus. Injecté à la dose énorme de dix milligrammes dans le péritoine du cobaye, il provoquait la formation de nodules

épiploïques qui persistaient, sans dommage pour l'animal, pendant plusieurs semaines, puis qui se résorbaient et disparaissaient sans laisser de traces; de telle sorte que, si l'on sacrifiait l'animal vers le cinquième ou sixième mois, on n'y pouvait plus découvrir aucune lésion, même microscopiquement décelable. Il semblait donc bien que nous avions obtenu un véritable vaccin à caractères d'atténuation héréditairement fixés, comme ceux que présentent les vaccins charbonneux de Pasteur, car tous nos efforts pour lui faire récupérer sa virulence originelle par des passages successifs d'animal à animal, ou par des inoculations faites en mélange avec de la tuberculine ou avec des diverses substances irritantes, échouaient.»

«Nous en étions arrivés à ce point de nos recherches et nous venions d'entreprendre une vaste expérience de vaccination méthodique des jeunes bovins dans une exploitation gravement infectée de tuberculose dans la Seine-Inférieure, chez M. Legrand à Gruville (près de Fécamp), lorsque le 1er juillet 1921, le Docteur Weill-Hallé, à cette époque médecin de la crèche de l'Hôpital de la Charité, vint nous entretenir d'un fait particulièrement troublant pour nos consciences d'expérimentateurs. Il s'agissait d'un enfant mis au monde par une mère phtisique. Celle-ci venait de succomber. L'enfant devait être élevé par une grand'mère également phtisique. Les chances de survie étaient donc bien précaires. Pouvait-on se risquer à essayer sur lui une méthode qui, entre nos mains, se montrait constamment inoffensive pour le veau, le singe, le cobaye, et qui, expérimentalement, se montrait à préserver ces animaux contre les

infections virulentes? Nous avons estimé qu'il était de notre devoir de le tenter, et les suites de cette décision ont été des plus heureuses, puisque l'enfant, ayant absorbé en trois doses six milligrammes de B.C.G. par voie buccale, s'est parfaitement développé et n'a présenté aucun incident pathologique, si bien que, jusqu'à ce jour, alors qu'il va entrer dans sa dixième année, et qu'il est demeuré pendant plus de deux ans en contact bacillaire permanent, sa santé est restée parfaite.»

«Six mois après que ce premier enfant eût été vacciné, sa croissance s'effectuant de la façon la plus normale, nous avons pensé qu'il n'était pas nécessaire d'attendre davantage pour effectuer d'autres essais semblables, et d'accord avec nous, Weill-Hallé, Turpin et Mlle Coloni ont vacciné pendant les trois années suivantes, jusqu'en juillet 1924, 317 enfants, dont 67 nés et élevés en milieu bacillifère, les autres dans des familles apparemment indemnes de tuberculose. Les doses de B.C.G. reçues par ces enfants, toujours par voie buccale, ont été portées à trois centigrammes au lieu de six milligrammes en trois doses de un centigramme chacune, absorbées à 48 heures d'intervalle.»

«La nécessité de vacciner l'enfant dès les premiers jours après sa naissance et par voie buccale s'imposait à nous pour les raisons suivantes:

«D'abord c'est chez le très jeune enfant, bien plus que chez l'adolescent ou l'adulte, que l'infection bacillaire est le plus redoutable. Lorsqu'il est nourri et élevé par une mère phtisique ou dans une famille en contact avec des semeurs de bacilles, le nourrisson est presque fatalement et gravement infecté.»

«Il faut donc vacciner le jeune enfant, le prémunir, en peuplant ses organes lymphatiques de bacilles inoffensifs et antigènes, le plus tôt possible après sa naissance, avant qu'il ait eu l'occasion de rencontrer et d'absorber des bacilles virulents provenant de son entourage. Il s'agit de provoquer chez lui l'état d'immunité ou de résistance naturelle avant qu'une infection accidentelle virulente vienne se produire. Et, pour obtenir ce résultat, il faut se hâter, car il exige un délai moyen de quatre semaines. Ce n'est qu'après ce laps de temps, l'expérience sur les animaux nous l'apprend, que l'immunité est acquise. Il est donc essentiel que, pendant toute cette période, dite négative, les occasions et les sources de contagion soient rigoureusement évitées. Elles le sont le plus sûrement par la séparation immédiate, dès après la délivrance de la mère tuberculeuse et par le placement temporaire dans une pouponnière appropriée. Si cet isolement est impossible, il est naturellement indiqué de s'appliquer à le réaliser dans la famille elle-même, en observant toutes les règles d'une bonne prophylaxie.»

«La vaccination du très jeune enfant offre cet autre avantage qu'elle peut être effectuée par voie buccale, parce que dans les jours qui suivent la naissance, ainsi que nous l'ont appris les travaux de Disse, les cellules cylindriques qui tapissent l'intestin ne sont pas encore constituées en membrane muqueuse continue, et que les éléments microbiens traversent alors celle-ci avec la plus grande facilité. Plus tard, vers le 15^e jour, la perméabilité intestinale est beaucoup moindre, et il devient plus sûr de pra-

tiquer la vaccination par injection sous-cutanée ou intramusculaire.»

«On ne pouvait naturellement songer à mettre en pratique cette méthode de prévention de la tuberculose dans l'espèce humaine que si l'on avait la certitude absolue de son innocuité. Or cette innocuité apparaissait évidente d'après les expériences de laboratoire faites et répétées des milliers de fois sur les animaux les plus divers.»

«Mais lorsque Weill-Hallé et Turpin firent leurs premiers essais de vaccination de jeunes enfants, nous ne savions pas encore, si l'organisme de ceux-ci supporterait le B.C.G. aussi bien que les jeunes animaux. Il était donc nécessaire d'agir avec prudence. C'est pourquoi nous avons attendu trois ans avant de nous décider à mettre des semences de notre souche à la disposition des laboratoires étrangers et à répondre dans notre pays aux demandes qui nous étaient adressées par les médecins.»

«Pendant ces trois années et, depuis lors, pendant les huit années qui suivirent, nous n'avons pas cessé de faire et de provoquer des recherches dans le but de répondre à cette question que nous nous étions posée nous-mêmes dès le début : Peut-on craindre que le vaccin B.C.G. se transforme dans l'organisme en bacille tuberculeux virulent ? En d'autres termes, doit-on redouter que, dans un avenir plus ou moins lointain, les bacilles-vaccins, non détruits ou non éliminés par les sujets vaccinés, deviennent capables de déterminer des lésions tuberculeuses évolutives ?»

«Dans un grand nombre de laboratoires des divers pays, comme dans le nôtre, on s'est attaché à résoudre le problème, et les expériences les plus

ingénieusement variées ont été faites sans qu'il soit encore possible d'affirmer qu'on ait réussi à restituer au B.C.G. les propriétés pathogènes de la souche bovine dont il dérive.»

«Quelques faits, qui paraissaient d'abord troublants, ont pourtant été publiés, mais on sait aujourd'hui qu'ils reposent sur des erreurs d'interprétation ou de technique et qu'aucun d'eux n'a pu être confirmé par les expérimentateurs qui se sont appliqués à les répéter ou à les contrôler.»

* * *

En ce qui concerne plus particulièrement l'immunisation antituberculeuse des animaux de l'espèce bovine et à la faveur des constatations faites dans les premiers essais d'application pratique, MM. Calmette et Guérin se croient en droit d'affirmer que le B.C.G. introduit dans l'organisme par un mode de pénétration quelconque est toléré sans inconvénient. Il est éliminé par la voie intestinale et par le lait et reste totalement inoffensif pour l'homme et pour les animaux. Des animaux neufs (veau, lapin, cobaye, singe) traités avec des doses convenables résistent à une deuxième inoculation d'une dose de bacilles virulents qui serait mortelle pour des témoins. Ainsi à des bovins auxquels on a injecté une dose de 50 à 100 milligrammes de ce bacille dans le fanon, on confère une immunité qui leur permet de résister six à douze mois plus tard à des injections intraveineuses de cinq milligrammes de bacilles bovins virulents. Alors que les témoins succombent quelques semaines plus tard à une «Granulie» aiguë, les animaux immu-

nisés supportent très bien cette dose et gardent toute l'apparence de la santé. A l'autopsie ils sont rigoureusement indemnes de toute lésion bacillaire constituée.

Cette résistance est due «à la vie symbiotique de bacille-vaccin avec certains éléments cellulaires» au sein de l'organisme. Il en résulte la formation d'une cellule géante, «la cellule bacillisée» qui ne donne pas toujours lieu à la production de lésions tuberculeuses. Aussi longtemps que cette cellule géante persiste dans l'organisme, celui-ci est immunisé, c'est-à-dire qu'il résiste à toute infection nouvelle. C'est ainsi que lorsqu'on lui injecte de la tuberculine ou des bacilles tuberculeux, l'organisme fait une réaction brutale et les élimine au dehors. C'est le phénomène de Koch.

Cette cellule bacillisée subsiste pendant deux ans dans l'organisme des bovins et pendant six mois dans celui du lapin et du cobaye. Dès qu'elle a disparu, l'immunité n'existe plus et les animaux sont de nouveau réceptifs. Elle est identique à celle acquise par la vaccination contre le charbon bactérien ou contre le rouget qui ne dure qu'un an.

Cette immunité ne peut être produite que chez les sujet neufs. Si les animaux sont déjà infectés, l'ingestion du vaccin s'accompagne d'une hypersensibilité de l'animal qui par une réaction brutale tend à se débarrasser du nouvel apport de bacilles. Donc le vaccin n'est utilisable que chez de jeunes sujets qui sont indemnes de toute infection tuberculeuse. Cette vaccination est faite de préférence dans la première quinzaine de la vie, car à une date ultérieure les jeunes sujets ont certainement eu déjà l'occasion de s'infecter.

Nous avons dit précédemment que MM. Calmette et Guérin avaient expérimenté en milieu infecté de tuberculose, dans des établissements en Seine-Inférieure et Seine-et-Oise, où ils ont vacciné depuis 1921 tous les jeunes animaux dans les premiers quinze jours de leur existence. Ces animaux continuent par la suite à vivre dans le milieu infecté. Les auteurs renouvellent chaque année la vaccination et ils espèrent peu à peu faire disparaître ce fléau des établissements contaminés.

C'est à la suite de ces expériences qu'un vétérinaire à la Ferté-sous-Jouarre, M. Fenelon, a vacciné tous les jeunes animaux de deux établissements infectés en Seine-et-Marne et dans l'Aisne. D'après les indications de MM. Calmette et Guérin les jeunes veaux furent vaccinés dans les premiers quinze jours de leur existence, cependant beaucoup ne reçurent l'inoculation que trois semaines ou même un mois après leur naissance. Notre praticien fait une injection sous-cutanée au niveau du fanon; la vaccination est parfaitement inoffensive, mais au niveau du point d'injection, il persiste une induration qui peut devenir fibreuse.

A partir du 17 septembre 1924 jusqu'à présent 149 veaux ont été vaccinés. Ces animaux sont isolés dès leur naissance et alimentés uniquement au lait provenant d'une vache reconnue saine à la suite d'une tuberculation.

Sur ces veaux vaccinés, 20 qui ont été revaccinés 18 à 20 mois auparavant furent envoyés à la boucherie, quatre revaccinés deux fois ont été envoyés à

l'abattoir. Aucun de ces 24 veaux ne présentait des lésions tuberculeuses.

Cinq ont été sacrifiés pour différentes causes et on les a trouvés indemnes de tuberculose. Trois sont morts accidentellement, mais pas à la suite de la tuberculose. Six ont été vendus et les autres animaux sont encore dans l'exploitation en bonne santé.

CRITIQUES DE LA METHODE CALMETTE-GUERIN

Malgré les résultats très encourageants qu'on a pu enregistrer jusqu'à ce jour, Lignières, dans une communication faite à l'Académie de Médecine le 17 juillet 1928, apporte quelques objections sur les résultats de la vaccination avec le B.C.G. et il avertit l'opinion publique de se préserver d'un optimisme trop grand en se basant sur les faits suivants :

« Les sujets, qu'ils soient inoculés avec des bacilles virulents ou atténués, comme le B.C.G., réagissent toujours à la tuberculine. Chez ces derniers, on peut enregistrer pendant un an successivement des réactions positives et négatives et c'est durant toute cette période d'allergie que la prémunition s'établit chez eux. »

« Pour l'établir d'une façon durable il faut que le bacille inoculé imprègne l'organisme qu'il « entre en combinaison avec les cellules lymphatiques ». Lorsque cette symbiose est réalisée, l'individu se trouve en résistance contre la tuberculose. »

« Lorsqu'à la suite d'une vaccination on ne constate pas de réactions tuberculiniques, on peut être certain que le sujet n'est pas prémuni. Il n'y a pas eu de symbiose des bacilles avec les cellules lymphatiques. La prémunition est encore insuffisante, lorsque la période allergique a été de courte durée. »

«M. Calmette par contre attache peu d'importance à la réaction tuberculinique. On peut, en effet, constater que des animaux qui ne réagissent pas à la tuberculine résistent cependant à une dose mortelle de bacilles tuberculeux. Mais dans ce cas nous serions en présence d'une suspension des réactions qui peuvent réapparaître plus tard.»

«L'injection souscutanée du B.C.G. à la dose convenable provoque toujours l'apparition de l'état allergique et de la prémunition consécutive, alors que les nouveau-nés, vaccinés per os, ne présentent dans beaucoup de cas ni de phénomène allergique, ni d'état de prémunition.»

Pour illustrer cette théorie, Lignières a fait les expériences suivantes :

Il divise des veaux tuberculeux en trois lots. Aux uns il injecte au fanon 50 milligrammes de B.C.G., à d'autres six milligrammes et au troisième lot deux milligrammes de B.C.G.

Le lot qui a reçu 50 milligrammes de B.C.G. présente des réactions tuberculiniques positives et résiste à une injection de bacilles virulents. Les sujets qui ont reçu six milligrammes réagissent quelquefois à la tuberculine, mais ne résistent nullement à une dose mortelle de bacilles virulents. Ils ne sont donc pas prémunis. Ceux qui ont été vaccinés avec deux milligrammes de B.C.G. ont des réactions tuberculiniques négatives et ne sont pas prémunis.

Dans une autre expérience Lignières donne à des cobayes âgés de un à dix jours à quatre reprises dix milligrammes de B.C.G. Il constate que la moitié ne réagit pas à la tuberculine et ne présente aucune lésion. Les bacilles ne sont pas entrés en symbiose

avec les cellules lymphatiques. Il en résulte que le B.C.G. peut passer par le tube digestif sans imprégner l'organisme.

Les constatations de nombreux savants démontrent que parmi les nouveau-nés vaccinés per os, il y a un grand nombre qui ne réagit pas à la tuberculine et on peut diviser les sujets vaccinés au B.C.G. en trois catégories :

1) Chez un grand nombre de nouveau-nés vaccinés per os le B.C.G. passe par le tube digestif sans produire de symbiose avec les cellules lymphatiques et sans imprégner l'organisme. Chez eux il n'y aura ni état allergique ni la prémunition consécutive.

2) Chez d'autres sujets la symbiose se produit, mais d'une façon très faible de sorte que la période allergique est fugace. L'état de prémunition sera incomplet pour préserver l'organisme d'une infection nouvelle.

3) Le troisième groupe, le plus petit, aura son organisme largement imprégné par le B.C.G. Celui-ci va entrer en symbiose avec les cellules lymphatiques et on constatera un état allergique durable avec la prémunition consécutive.

Donc pour connaître le nombre de sujets vaccinés au B.C.G. qui sont prémunis, il importe de les éprouver tous à la tuberculine et de varier la méthode de tuberculation.

Or M. Calmète n'ajoute pas une si grande importance à l'épreuve tuberculinique chez les vaccinés, ce qui conduit Lignières à faire des réserves sur la valeur des statistiques établies jusqu'à ce jour. A la suite de ces objections, Lignières rapporte deux observations de médecins qui ayant vacciné des sujets

au B.C.G. ont enregistré un échec complet. Il en conclut qu'il existe des organismes très sensibles au B.C.G. chez lesquels le vaccin peut produire des accidents plus ou moins graves.

D'autre part ce vaccin antituberculeux a été l'objet d'une étude approfondie faite par la Conférence technique sur le B.C.G. qui a été organisée par la section d'Hygiène de la Société des Nations, et nous apportons ici les conclusions auxquelles cette Conférence a abouti :

1) Il résulte de l'ensemble des faits expérimentaux recueillis et de l'avis unanime des praticiens qui ont utilisé le B.C.G. chez les bovidés que la vaccination selon la technique de Calmette et Guérin chez les animaux de l'espèce bovine, se trouve d'une parfaite innocuité.

2) Les mêmes faits expérimentaux et les observations recueillies dans la pratique du B.C.G. chez les bovidés témoignent d'une façon certaine que cette souche de bacilles possède des qualités prémunisantes vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale et naturelle.

Ces qualités prémunisantes reconnues autorisent et encouragent l'extension de l'expérimentation du B.C.G. dans la prophylaxie de la tuberculose bovine. Cette utilisation devrait être poursuivie dans les divers pays conformément au protocole expérimental sous le contrôle des services vétérinaires officiels et des autorités bactériologiques et anatomo-pathologiques qualifiées. Partout où il sera possible d'y satisfaire, les essais devront être poursuivis selon les règles d'une méthode expérimentale rigoureuse.

Nous voyons ainsi que Lignières, en 1928, fait des réserves et que depuis la Société des Nations enregistre les conclusions de Calmette et Guérin, mais cependant préconise la continuation d'applications expérimentales ce qui constitue encore la nécessité de nouveaux contrôles et de nouvelles interprétations.

* * *

Qu'on nous permette de publier les nombreux avis formulés sur la question.

L'une des questions, on peut dire les plus importantes et qui doit à bon droit retenir davantage l'attention dans l'étude du B.C.G. est celle qui touche à la fixation des caractères héréditaires de la souche bacillaire dont il est constitué. De très nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet et beaucoup d'entre eux semblent avoir autorisé leurs auteurs à conclure que le bacille de Koch utilisé dans la préparation de ce vaccin est définitivement et héréditairement atténué. Cependant on ne peut s'empêcher de constater qu'un grand nombre d'expérimentateurs apportent des observations qui semblent bien démontrer le contraire.

Si l'on se reporte aux expériences dont les résultats viennent contredire cette opinion, on remarque qu'elles sont nombreuses et non moins démonstratives.

Même parmi les observations qui concluent à la fixité du bacille, quelques-uns notent des résultats qui atténuent au moins cette conclusion.

Et nous croyons utile de citer ici les appréciations formulées sur ce même point par le Professeur Bessemann, Directeur de l'Institut d'Hygiène et de

Bactériologie à l'Université de Gand et qui affirme du point de vue bactériologique et expérimental :

«1) Qu'il est inexact de prétendre d'une manière absolue que le B.C.G. n'est pas tuberculigène, car il a été nettement démontré dans notre Institut (Henselval et van Canneyt) et de nombreux savants admettent actuellement (Krauss, Rolle, Kirchner, Corea, King, etc.) que le B.C.G. peut provoquer chez différents animaux des modifications histologiques qui ne diffèrent des vraies lésions tuberculeuses qu'en ce qu'elles ne sont pas évolutives et finissent fréquemment par disparaître.»

«2) Qu'il est inexact de prétendre que l'absence de virulence du B.C.G. est une propriété héréditairement acquise de façon fixe: en d'autres termes que le B.C.G. est toujours et définitivement avirulent et non pathogène. En effet, contrairement à ce que M. Calmette a plus d'une fois déclaré, notamment dans sa dernière Conférence à l'Académie de Médecine de Belgique (décembre 1929) il y a plusieurs auteurs qui ont observé chez l'animal inoculé au B.C.G. l'éclosion d'une tuberculose généralisée plus ou moins typique, transmissible en série au cobaye et attribuable au vaccin. Ce sont Petroff (1927), Chiari, Nobel et Sole (1928); Watson, Mac Intosh et Koust (1928); Korschun, Dwijkof et Gorochnikowa (1929); Pla, Armengol et Gratacos (1929); von Hutyna et Schutz (1929). Il serait puéril de maintenir que tous ces chercheurs ont tantôt accidentellement infecté leur souche, tantôt commis des fautes de technique ou d'observation d'un autre genre, tantôt peuvent être soupçonnés de choses plus graves encore. Non, il suffit de lire leurs travaux pour se

convaincre que les faits qu'ils relatent sont parfaitement établis et que la mauvaise foi comme l'incompétence peuvent être délibérément écartées.»

Le Professeur Lignières ne croit pas à la possibilité d'un retour brusque du B.C.G. à la virulence, mais il admet l'existence possible, quoiqu'en très petites quantités, d'un germe moins atténué contenu dans le B.C.G. Il explique ainsi les constatations de Petroff et quelques lésions graves observées chez des enfants vaccinés et qu'il estime pouvoir mettre sur le compte du B.C.G.

A Congrès de Gand en 1927, où la question de vaccination antituberculeuse était à l'ordre du jour le Docteur Emile Leynen, Directeur du Laboratoire de l'Inspection Vétérinaire de Bruxelles, a fait une communication dans laquelle cet expérimentateur rappela qu'ayant vacciné au moyen du B.C.G. huit génisses, celles-ci mises en étable avec des génisses tuberculeuses avaient été ensuite toutes atteintes de tuberculose.

Dans son étude «Sur les propriétés biologiques de la souche B.C.G.» la Commission Ukrainienne donne les résultats de ses expériences sur la vaccination des bovidés qui ont été publiés dans les Annales de l'Institut Pasteur du mois d'août 1930. Or ces résultats sont loins d'être concluants.

En 1929 M. Watson, Attaché au Ministère de l'Agriculture au Canada, écrit: «Nos propres recherches sur la vaccination B.C.G. des bovins commencées en 1924 et continuées jusqu'à l'heure actuelle ont donné des résultats défavorables, et des preuves qui réfutent les déclarations faites au sujet de l'innocuité absolue et de la valeur immunisante du vaccin.

Les veaux nouveau-nés vaccinés et élevés dans un milieu tuberculeux ou en cohabitation avec des animaux tuberculeux peuvent présenter une certaine résistance pendant la première année de leur vie, mais à mesure que ces animaux avancent en âge le pourcentage de ceux chez lesquels les lésions de la tuberculose se développent augmente.»

Essai de la méthode Calmette-Guérin au Maroc

Les essais poursuivis au Maroc par M. Balozet sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose par le B.C.G. nous apportent des documents que nous croyons utiles de rapporter.

Deux fermes des environs de Casablanca sont fortement contaminées par la tuberculose. Ces fermes élèvent des bovidés destinés à servir de reproducteurs. Leur cheptel est constitué par des animaux de valeur dont certains (les Zébus de l'Inde) sont actuellement irremplaçables.

La prémunition antituberculeuse par le B.C.G. faisait espérer pouvoir faire échapper les jeunes bovidés aux conséquences de la contamination. Depuis 1926 tous les veaux nouveau-nés reçoivent le B.C.G.

Il est bon d'indiquer, dès maintenant, dans quelles conditions très mauvaises la prémunition antituberculeuse est appliquée:

1) Le milieu est profondément infecté; la tuberculine a révélé en 1927 40 % de réagissants.

2) Les animaux tuberculeux et contagieux sont maintenus dans le troupeau.

3) Les animaux sont mélangés sans aucun souci de séparer les réagissants des animaux sains.

4) Les veaux ne sont pas séparés de leur mère et têtent directement au pis.

5) Les étables sont extrêmement malsaines et favorisent la contagion: mangeoires communes en bois, sol pavé très irrégulièrement de galets, très difficile à nettoyer et en fait malpropre.

Les vaccinations ont été faites scrupuleusement selon la technique recommandée par Calmette et Guérin (50 milligrammes de bacilles dilués dans 10 ccm) avec les émulsions préparées au laboratoire, à partir des cultures de B.C.G. provenant de la souche envoyée en avril 1926 par M. Guérin et entretenue depuis sur pomme de terre biliée. La mortalité totale (y compris les animaux abattus) est de 13. L'autopsie a pu être faite dans dix cas. Quatre de ces animaux ont été reconnus atteints de tuberculose dont un très gravement. Si on ne tient pas compte des animaux morts âgés de moins de deux mois (sur lesquels les lésions tuberculeuses n'ont pu se développer et devenir visibles) nous avons une proportion de quatre tuberculeux contre trois sains.

Et M. Balozet conclut: «La seule conclusion qu'il soit possible d'admettre est que la prémunition anti-tuberculeuse par le B.C.G. échoue, lorsque les animaux prémunis sont placés dans un milieu, où les contaminations sont fréquentes et importantes, et lorsqu'ils ne sont pas mis à l'abri pendant leurs premières semaines de toute infection par le bacille de Koch.»

«L'emploi du B.C.G. sans les autres mesures prophylactiques expose non seulement à des échecs

de la prémunition, mais aussi à se trouver en présence d'animaux réagissant à la tuberculine sans qu'il soit possible de savoir, si cette réaction est due au vaccin ou à l'infection par le bacille virulent.»

*Essai de la vaccination par le B.C.G. en Italie et
Suisse*

En présence de l'intérêt croissant provoqué en Italie par la vaccination antituberculeuse des bovidés par le B.C.G., on a fait à la station expérimentale pour les maladies infectieuses du bétail de Turin des expériences de contrôle portant sur 22 veaux, âgés de moins de 15 jours.

Après vérification de leur parfait état de santé par l'épreuve de la tuberculine, ces animaux ont été séparés et soumis à un régime convenable. Les expériences ont montré que la vaccination par le B.C.G. quelques jours après la naissance, confère aux animaux un état d'immunité sûr et complet vis-à-vis de la contagion naturelle et même vis-à-vis d'une infection expérimentale provoquée par des quantités de germes capables de tuer les témoins.

Mais l'efficacité de la vaccination ne se manifeste que 20 à 25 jours après l'injection. Durant cette période, l'organisme n'est pas encore protégé contre une infection naturelle c'est ce que l'on peut appeler la période critique.

Après le 20^e jour, l'organisme reçoit une immunité solide qui persiste un an et même 18 mois dans quelques cas.

Rien n'est venu infirmer ces expériences qui démontrent une fois de plus la réelle valeur de la vaccination par le B.C.G.

En Suisse depuis 1925, 272 animaux ont été vaccinés avec le B.C.G. dans le canton de Zurich. Dans la majorité des cas, la vaccination a été pratiquée dans les dix premiers jours après la naissance; quelques veaux seulement étaient âgés de plus de 15 jours au moment de l'intervention. Ces expériences ont permis de faire les conclusions suivantes:

1) Le B.C.G. n'exerce aucune influence nocive, abstraction faite des petites indurations locales sous-cutanées.

2) Les résultats obtenus jusqu'à ce jour justifient l'idée d'une certaine augmentation de la résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

3) Le nombre des autopsies réalisées ne suffit pas pour formuler un jugement définitif sur la valeur du B.C.G.

4) Il importe, vu l'importance de la vaccination dans la lutte antituberculeuse, de continuer les vaccinations systématiques avec le B.C.G.

Objections de M. le Professeur Moussu

Monsieur le Professeur Moussu à la lumière de ses connaissances sur l'immunisation antituberculeuse et de quelques expériences personnelles s'est mis à une critique de la prémunition par le B.C.G. Il se met à railler la faculté du B.C.G. de créer une

symbiose bacillo-cellulaire organique. En même temps il conteste la propriété tuberculigène et la nonvirulence du vaccin, car dit-il, «le temps est un facteur avec lequel il faut compter pour le danger de récupération de virulence ainsi que pour la marche des infections et surinfections bacillaires.»

M. le Professeur Moussu continue ainsi : «Qu'est-ce que c'est que le vaccin antituberculeux actuel de Calmette et Guérin, autrement dit, le B.C.G.? Un bacille tuberculeux primitivement virulent, c'est-à-dire malfaisant qui, cultivé en cultures artificielles successives, sur des milieux déterminés (milieux biliés) pendant treize années consécutives est devenu avirulent soit en principe, dit-on, inoffensif? Il a perdu ses qualités pathogènes, il ne peut plus provoquer la formation ni l'évolution de lésions tuberculeuses; il ne fait pas de tubercules. Il serait cependant resté tuberculinigène, c'est-à-dire générateur de poisons microbiens englobés sous le nom de Tuberculine. Inoculé à tous les animaux susceptibles de contracter la tuberculose, il resterait, a-t-on affirmé, inoffensif. Il aurait, en plus, la propriété d'empêcher l'évolution des formes virulentes de la maladie, ce qui le fait considérer comme un vaccin.»

«Au point de vue de l'élevage, le B.C.G. peut-il permettre de vacciner les bovidés?»

«Les recherches expérimentales publiées par MM. Calmette et Guérin ainsi que par leurs collaborateurs paraissent, au premier examen, assez favorables sinon convaincantes.»

«Mais une objection fondamentale peut leur être opposée dans l'ensemble. Elles n'ont été effectuées que chez des animaux jeunes, non soumis aux oscilla-

tions physiologiques si nombreuses et si pénibles parfois qui agitent le cours de l'existence des bêtes comme des gens et qui font varier dans les limites que l'on ne saurait mesurer la résistance organique des individus, défauts d'alimentation, misère physiologique, travail excessif, gestation, accouchement, lactation prolongée, etc.»

«Leurs sujets d'expériences ont été entretenus dans des conditions physiologiques normales au point de vue nourriture et hygiène; c'est compréhensible, mais ce n'est pas la réalité de la moyenne des conditions de l'élevage naturel. L'infection tuberculeuse naturelle n'évolue pas fatalement en un temps déterminé: elle peut rester en repos durant des temps variables, des années sous des conditions que nous connaissons mal.»

«On n'a pas conservé de témoins pour l'expérimentation transportée dans le domaine de la pratique et c'est là une objection fondamentale de principe qui sera faite partout, en tous pays.»

«Sans doute l'on a dit qu'il n'était pas indispensable de conserver des témoins, puisque le but que l'on se proposait, était d'éliminer la tuberculose des étables. C'était s'échouer volontairement sur un obstacle qu'il fallait éviter à tout prix; car aujourd'hui que l'on a reconnu les nécessités de modifier les techniques de vaccination, que l'on insiste sur la nécessité d'isolement temporaire des vaccinés, la nécessité d'une alimentation non suspecte, aujourd'hui que l'on met en relief les variations de virulence de la tuberculose selon les troupeaux, aujourd'hui qu'il est annoncé de l'étranger des résultats contraires, com-

ment soutenir que la question des témoins est superflue?»

«Le temps d'observation n'est pas suffisamment long, il faut des années.»

«Dans ce domaine, après les tâtonnements compréhensibles du début et des résultats discutables, les auteurs se sont arrêtés à une méthode d'intervention sinon définitive, du moins stabilisée, si l'on peut employer cette expression (injections intraveineuses au début, injections sous-cutanées depuis 1923).

«Des vaccinations par le B.C.G. faites sur des veaux durant les premiers jours de la vie, ont été entreprises dans différentes exploitations frappées par la tuberculose; les veaux ont été laissés ensuite dans les milieux contaminés et les résultats annoncés jusqu'ici paraissent bons, en France tout au moins.»

«Mais on avait parlé d'abord de vaccinations et de revaccinations sans rien changer aux conditions d'existence et d'habitat des animaux; puis on a resserré singulièrement les conditions à observer et les précautions à prendre ce qui prouve que la méthode n'était pas au point:

1) Isolement des sujets à vacciner dès la naissance et durant une période de 30 jours au moins.

2) Alimentation de ces animaux avec du lait de vaches non tuberculeuses ou du lait bouilli.»

«Ces précautions se conçoivent fort bien, scientifiquement, M. Guérin ayant acquis la preuve expérimentale qu'après inoculation du B.C.G. une résistance manifeste exigeait au moins un délai d'une vingtaine de jours: mais cela nous éloigne beaucoup de ce que l'on avait annoncé au début et restreint

singulièrement les facilités et possibilités d'application. Pour le succès, il faut évidemment que les inoculés dits vaccinés ne risquent pas de s'infecter par une voie quelconque durant la période dite d'immunisation. L'utilité de la vaccination n'apparaîtrait que plus tard, pour la vie en commun, sans précautions spéciales.»

«Ce sont là des conditions d'hygiène générale recommandées depuis longtemps pour l'élevage des descendants tuberculeux.»

«Si l'on doit prendre et observer ces précautions d'hygiène, quelle part, dans l'interprétation, conviendra-t-il d'imputer à l'hygiène, quelle part à la vaccination? Car enfin il est des exploitations frappées par la tuberculose dans lesquelles éleveurs et vétérinaires sont arrivés à obtenir une épuration définitive avec de la surveillance et de la persévérance.»

«Mais il y a plus : on n'a pas obtenu à l'étranger des résultats aussi encourageants que ceux annoncés chez nous. Le Département de l'Agriculture au Canada a largement expérimenté chez les bovidés, sur des troupeaux frappés par la tuberculose, troupeaux dans lesquels, comme cela est observé partout, la maladie revêtait des formes cliniques et des allures différentes. Les conclusions auxquelles les expérimentateurs sont arrivés sont toutes différentes de celles annoncées chez nous. D'une façon générale elles peuvent être résumées ainsi : la vaccination au B.C.G. a paru efficace, lorsque la tuberculose évoluait sous la forme peu active, peu virulente ; elle n'a plus paru efficace dans les troupeaux, où la maladie présentait des allures plus rapides et plus graves.»

«La propriété tuberculinigène est insuffisante à assurer une défense organique efficace.»

«Des bacilles avirulents peuvent faire des lésions temporaires susceptibles de guérir ; ils ne déterminent aucune résistance efficace durable.»

Après avoir mis en doute et l'efficacité et l'innocuité du B.C.G. dès 1925, M. le Professeur Moussu estime qu'à l'heure actuelle comme à l'origine, ces deux questions restent posées ; malgré le temps écoulé, elles n'ont pas reçu de réponses définitives, devant lesquelles il n'y eut qu'à s'incliner.

«Au point de vue efficacité, M. Calmette a fourni pour l'espèce humaine des statistiques impressionnantes, toutes favorables ; elles valent ce que valent des statistiques, mais au point de vue pathologie expérimentale, elles n'ont scientifiquement pas assez de valeur probante. C'est la raison pour laquelle elles ont été rigoureusement discutées surtout à l'étranger.»

«Il apparaît sous ce rapport, que c'est la médecine vétérinaire et la pathologie bovine en particulier qui apporteront la solution scientifique du problème.»

«La question de l'efficacité ou de la non-efficacité de la vaccination par le B.C.G. chez les animaux n'est donc pas tranchée ; d'autant moins que, quand il a été parlé de résultats défavorables depuis 1928, on a soulevé l'objection de contaminations trop prolongées, de surinfections, d'inobservation des prescriptions devant accompagner la vaccination.»

«Mais depuis les malheureux événements de Lubeck que tout le monde connaît, les discussions scientifiques de l'heure présente portent bien plus sur l'immutabilité du B.C.G. et le danger de sa récupéra-

tion de virulence, que sur son efficacité protectrice réelle; car il est évident que cette dernière, si elle s'affirme un jour, ne peut être fonction que de la fixité.»

«Que la fixité morphologique et physiologique soit un fait définitivement acquis pour des conditions déterminées de culture, telles que celles précisées par MM. Calmette et Guérin, personne sans doute ne saurait le contester. Mais là n'est pas la solution du problème tout entier, ce n'en est que l'un des éléments. Le B.C.G. est un vaccin vivant, destiné à passer dans des organismes vivants réceptifs pour la tuberculose, c'est-à-dire dans des milieux de culture de composition très différente du milieu de départ. Il importe donc, au plus haut point, de savoir s'il conservera dans ces organismes ses seules qualités primitives, ou s'il les modifiera, ou s'il en acquerra d'autres; si, en d'autres termes, il ne récupérera pas de la virulence. C'est l'une des données fondamentales du problème de la vaccination, donnée précisée dès le début et non solutionnée encore.»

«Parler d'immutabilité, de fixité acquise absolue et définitive d'un type microbien vivant, en matière de tuberculose, paraît quelque chose de périlleusement hasardé a priori, puisqu'il a été démontré que le bacille tuberculeux ordinaire était malléable comme tant d'autres au point de vue morphologique et physiologique, c'est-à-dire capable de perdre ou de récupérer sa forme et sa virulence premières, selon des conditions de culture plus ou moins complexes et variées.»

«Le B.C.G. lui-même en est un échantillon exceptionnel.»

«Le B.C.G. peut-il redevenir virulent dans l'organisme bovin?»

«Voici comment sur ce point s'exprime M. Calmette dans sa communication du 24 février 1931 à l'Académie de Médecine, en réponse à des craintes d'ordre général qui avaient été formulées par M. Vaquez: «L'injection sous-cutanée du vaccin chez le veau provoque, le plus souvent, au point d'inoculation un engorgement faisant place à une induration fibreuse, dans laquelle, au bout d'un an, on peut retrouver des bacilles intacts, inoffensifs pour le cobaye. Leur virulence (des bacilles B.C.G.) ne s'est pas le moins accrus bien qu'ils soient demeurés si longtemps dans l'organisme bovin, qui, puisque le B.C.G. est d'origine bovine, eût dû convenir le mieux à sa réadaptation et à son retour à la virulence.»

«D'une façon générale, les choses se passent en effet, objectivement, comme l'indique M. Calmette: la grosse majorité des veaux vaccinés ne réagit à l'injection du vaccin que par la formation d'une induration fibreuse qui s'atténue lentement et finit par disparaître au bout d'une année environ; ce qui d'ailleurs ne prouve rien au point de vue efficacité. Mais il ne saurait me démentir lorsque j'ajouterai que cette évolution ne correspond pas à la totalité des cas; qu'il en est quelques-uns quatre ou cinq pour cent environ, pour lesquels il y a évolution vers la formation d'un abcès froid de volume variable.»

Et voici le fait personnel que M. le Professeur Moussu nous cite:

«Le 10 mars 1931, M. Marienval, cultivateur à Epinay-sous-Senart (Seine-et-Oise) me demande un

avis et une intervention pour une génisse hollandaise de un an et demi «qui présente à la base du cou un kyste qui attaché profondément aux muscles sous-jacents la rendant économiquement et commercialement inutilisable». Le vétérinaire consultant. M. Arkwright de Villecresne (Seine-et-Oise) a hésité à opérer. L'étable hébergeant le sujet en question est destinée à la production du lait; elle est représentée par une vacherie confortable, bien tenue, ayant été avant-guerre, sous déclaration d'infection tuberculeuse, mais dans laquelle l'épuration progressive a été réalisée avec la tuberculine. Depuis 1919 l'effectif a été réduit; puis, plus tard, pour éviter le retour possible de la tuberculose, la vaccination par le B.C.G. fut décidée et pratiquée. En mars 1931 cette étable comptait deux groupes d'animaux: un premier groupe de dix vaches adultes non vaccinées, un second groupe de sujets vaccinés: deux vaches et un taureau de quatre ans, une vache de trois ans, une vache de deux ans et demi, quatre génisses de dix-huit mois dont celle faisant l'objet de l'observation ci-après et sept veaux de l'année.

La génisse de 18 mois présentant le prétendu kyste de l'encolure est née le 1er octobre 1929; elle fut vaccinée par injection souscutanée de B.C.G. au fanon le 10 octobre 1929, revaccinée le 25 octobre 1930. Sans avoir été malade, elle s'est toujours moins bien développée que les autres sujets de même âge.

C'est vers le début de septembre 1930, c'est-à-dire environ onze mois après la première vaccination que le vacher s'aperçut de l'apparition d'une grosseur anormale sur le côté gauche de la base de l'encolure, mais on n'y attachait tout d'abord aucune importance,

et l'on ne songea même pas, en raison de son évolution tardive, à une relation possible entre le développement de cette lésion et la première vaccination. L'augmentation de volume se fit ensuite plus rapidement au cours de l'hiver, motivant l'avis demandé. Cet avis fut donné, et l'intervention pratiquée (ablation totale) par mon collaborateur immédiat M. R. Moussu le 23 mars 1931. La masse à enlever, véritable abcès froid de forme oblongue avait de 20 à 25 centimètres de haut sur 15 à 20 centimètres de large et 10 à 12 centimètres d'épaisseur dans la partie centrale; elle était insensible, semi-mobile, à parois épaisses rigides, fibreuses, laissant cependant percevoir une fluctuation profonde et donnant l'impression d'une énucléation facile. Le poids était, après ablation, 1 kg 970.»

«L'incision de la masse extirpée montra qu'il s'agissait bien d'un volumineux abcès froid à paroi fibro-lardacée d'épaisseur variable, logeant dans cette épaisseur, d'espace en espace, de petits foyers purulents à contenu caséux jaunâtre, depuis le volume d'un pois jusqu'à celui d'une noisette. Le contenu central, assez fluide, purulent, jaunâtre, sans odeur, tenait en suspension de petits grumeaux caséux friables.»

«Il n'était pas nécessaire d'être grand clerc en matière de pathologie bovine, ni de tuberculose bovine, pour suspecter la relation qui pouvait exister entre la vaccination de 1929 et l'évolution de l'abcès de 1930/1931; cependant un simple examen bactériologique d'une goutte du liquide purulent ne révéla de prime abord la présence d'aucun élément acido-résistant pouvant faire suspecter la présence de B.C.G. ou d'autres bacilles tuberculeux, mais seulement la pré-

sence d'éléments microbiens variés. C'est pourquoi, des inoculations furent faites aussitôt à des cobayes d'expériences non avec le liquide purulent central, mais avec une émulsion concentrée du contenu caséux des petits foyers de l'épaisseur de la paroi fibro-lardacée.»

«Non pas contre toute attente, en raison même des caractères des lésions extirpées, mais avec quelque surprise cependant, je tiens à le souligner, je constatais bientôt que ces cobayes faisaient rapidement des lésions spécifiques dont la marche évolutive était tout à fait superposable à celle résultant d'inoculations d'émulsions de lésions de tuberculose bovine active.»

«Cette observation a-t-elle besoin de longs commentaires? Je ne le crois pas, elle se résume ainsi:

a) Une vaccination par le B.C.G. a été effectuée le 10 octobre 1929, sur une génisse âgée de dix jours, née de mère non tuberculeuse, dans une étable épurée antérieurement par la tuberculine. Cette génisse a été élevée au seau, elle n'a jamais tété. Onze mois après la vaccination, une petite lésion évolutive, devant aboutir à la formation d'un abcès froid, est apparue au point d'inoculation du vaccin.

b) L'inoculation massive d'une émulsion du contenu des petits abcès caséux, recueillis dans l'épaisseur des parois de l'abcès froid extirpé, a provoqué chez des cobayes une affection tout à fait superposable à celle provoquée par des inoculations d'émulsions de lésions de tuberculose bovine naturelle.»

«En bonne logique, il semble dès lors rationnel de penser que le vaccin vivant avirulent d'octobre

1929 a récupéré de la virulence avec le temps, pour aboutir à la formation d'un abcès froid tuberculeux.»

«Des agents microbiens, errants dans l'organisme animal, amenés par voie sanguine dans la zone d'irritation résultant de l'inoculation du B.C.G. jouent un rôle favorisant dans l'évolution de ces abcès, voire dans la possibilité de récupération de virulence du B.C.G., comme l'idée en a été émise par Hormaeche de Montevideo et comme c'est le cas dans mon observation? Ce ne serait pas impossible puisque l'examen bactériologique direct du pus n'avait, de prime abord, fait découvrir que des agents microbiens variés et pas de bacilles acido-résistants. Cela ne changerait en rien la conclusion pour ce qui touche la récupération de virulence et c'est là ce qui est grave.»

«Il est enfin une dernière objection qui, celle-là, pourra toujours être faite: celle de possibilité d'une souillure accidentelle par des bacilles virulents au moment de l'injection. Il est difficile de nier la possibilité d'une souillure banale au moment de l'injection souscutanée, surtout en pratique courante de médecine vétérinaire, mais une souillure par des bacilles tuberculeux est déjà quelque chose de très spécial et de très différent d'une souillure banale; ensuite il y a des chances pour que tous les animaux, vaccinés le jour, soient victimes des mêmes infections accidentelles; et enfin, il y a lieu de tenir compte du temps écoulé entre le moment de l'injection et l'apparition de la complication.»

«La virulence du contenu d'un abcès froid de vaccination est un fait qui ébranle le principe même de la vaccination, et aussi renverse le postulat fon-

damental de la méthode Calmettè et Guérin : la place est au premier occupant, c'est-à-dire doit être en toutes circonstances au B.C.G. Or, on ne saurait contester qu'en zone de vaccination, la place ne soit occupée primitivement par le B.C.G. et, dès lors, si le postulat est vrai, la zone d'imprégnation de B.C.G. devrait être interdite aux bacilles virulents. Si l'on admet qu'il en puisse pénétrer dans cette zone c'est reconnaître que le postulat est faux et que le B.C.G. reste inefficace.»

«Constater et admettre la récupération de virulence c'est d'autre part quelque chose d'infiniment grave aussi, et cela me ramène à ce que j'avais formulé en 1925, reproduit en 1929 et à l'appui duquel je crois apporter une preuve de plus en 1931 : inefficacité ou danger.»

Monsieur Guérin n'a pas laissé sans réponse cette critique de M. le Professeur Moussu. L'analyse des faits rapportés montre qu'ils ne peuvent pas être interprétés comme ils l'ont été et qu'ils ne constituent pas un élément de preuve contre l'efficacité du B.C.G. Ce serait sortir du cadre de notre exposé que d'entrer dans cette polémique toute récente.

REFUTATIONS DE LA METHODE CALMETTE ET GUERIN

Nous avons exposé jusqu'alors ce que nous savions de la prémunition Calmette et Guérin et nous n'avons pas hésité à passer en revue les principaux arguments opposés à cette méthode.

Il est facile de constater d'abord que l'unanimité est loin d'être faite parmi les observateurs au point de vue de l'efficacité et aussi de l'innocuité de cette méthode. Aussi bien du côté clinique qu'expérimental, on est obligé de noter de nombreuses divergences.

Nous aurions pu peut-être effleurer quelques autres méthodes de prémunition, telles celle de Langer, mais elle n'offre à notre avis aucun intérêt, surtout comme nous l'avons indiqué que notre travail ne peut pas constituer une étude complète, mais simplement une documentation pouvant permettre au vétérinaire de connaître la question «Immunisation et Prémunition» pour les applications pratiques auxquelles il est obligé dans sa profession.

Nous allons maintenant passer en revue les réfutations de MM. Calmette et Guérin :

«Or, depuis de longues années, nous avons fait, nous aussi, et beaucoup d'autres expérimentateurs ont fait également des cultures en profondeur. Jamais la moindre exaltation de virulence n'a été constatée dans ces cultures.

«Je veux rappeler d'ailleurs que, à l'encontre de ce qu'a signalé M. G. Dreyer, M. S. Arloing (de Lyon) utilisait jadis ce procédé pour atténuer la virulence du bacille tuberculeux et le transformer en vaccin pour les bovidés.»

«Jusqu'à présent, aucune des tentatives faites de divers côtés dans le but de rendre virulentes les cultures de B.C.G. n'ont fourni de résultats positifs, et personne n'a pu prouver que le B.C.G. était susceptible de se transformer, par mutation brusque, ainsi qu'on en a émis l'hypothèse, en bacille virulent. De multiples efforts ont été faits dans ce sens, depuis les accidents de Lubeck. On avait supposé que les cultures faites sur d'autres milieux que le Sauton, les milieux à l'œuf de Dorset, ou à l'œuf-hématine de Hohn, favorisaient cette mutation. Or, on sait aujourd'hui qu'il n'en est rien. Les faits expérimentaux publiés à ce sujet par P. Zeyland de Poznan, par Bruno Lange à Berlin, ceux que nous avaient fait connaître C. Prausnitz (de Breslau), F. Gerlach (de Vienne), W. Park (de New York) sont des plus affirmatifs à cet égard. Aucun de ces expérimentateurs n'a pu constater de modifications des caractères de virulence du B.C.G. Nous sommes donc fondés à considérer celui-ci comme un virus-fixe, car ses propriétés antigènes *in vitro* comme *in vivo*, sont restées identiquement les mêmes depuis six ans que nous nous appliquons à en surprendre les variations.»

«Est-ce à dire qu'un artifice de laboratoire, autre que ceux utilisés jusqu'ici ne réussira pas quelque jour à réaliser à l'inverse de ce que nous avons fait avec C. Guérin, la transformation du B.C.G. en bacille virulent? Je ne voudrais certes pas l'affirmer! Nous

connaissions des artifices de laboratoire qui permettent de transformer les vaccins charbonneux de Pasteur en virus charbonneux. Ne savons-nous pas que le virus rabique s'atténue en passant par le singe et s'exalte pour le lapin en passant par cette espèce animale? N'a-t-on pas prétendu transformer le vaccin de Jenner en virus varioleux par inoculations successives aux équidés?»

«Pourquoi avec le B.C.G. une telle transformation serait-elle impossible, et si elle est réalisable, que prouverait-elle contre la vaccination préventive de la tuberculose?»

«S'est-on privé des immenses bienfaits du vaccin de Jenner, des vaccins de Pasteur contre la maladie charbonneuse, le rouget, la rage, des vaccins vivants contre la peste bovine ou contre la clavelée des moutons, sous prétexte que ces vaccins, dans des conditions très particulières, pourraient redevenir des virus?»

«On est venu nous dire que l'utilisation comme vaccins des microbes vivants expose peut-être à quelques dangers, mais on ne précise pas lesquels. On oublie que seuls les virus vivants confèrent une immunité solide et durable, comme la maladie elle-même, tandis qu'aucun vaccin constitué par des virus morts, tels que ceux que l'on emploie pour lutter contre les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, la peste et le choléra, ne donnent satisfaction. L'immunité qu'ils déterminent est toujours fugace et précaire.»

«Et en ce qui concerne la vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. malgré les efforts de nombreux expérimentateurs, il n'a jamais été possible de constater que des bacilles vaccins demeurés

un an et davantage dans l'organisme de l'enfant ou de jeunes bovins aient été modifiés dans leur virulence. Dans les autopsies d'enfants vaccinés et qui avaient succombé dans la suite aux maladies les plus diverses, non tuberculeuses, on a souvent réussi à obtenir des cultures de B.C.G., isolées des ganglions mésentériques ou d'autres organes, et jamais ces cultures ne se sont révélées virulentes.»

«Il n'est donc plus douteux que le B.C.G. soit parfaitement inoffensif et qu'il conserve dans l'organisme des sujets vaccinés ses caractères de non-virulence en même temps que ses fonctions antigènes.»

«L'innocuité de la méthode s'étant ainsi affirmée expérimentalement et cliniquement évidente, il s'agissait de réunir des éléments d'information aussi nombreux et aussi précis que possible pour juger si elle est efficace, ainsi que l'expérimentation sur les jeunes animaux de l'espèce bovine, et celle réalisée sur les singes anthropoïdes ou autres, soit en Afrique Occidentale par nos Collaborateurs Wilbert et Delorme, soit à Vienne par R. Kraus et F. Gerlach, soit à San Francisco par Meyer, nous en avait convaincus.»

A des critiques formulées en Amérique par Schroeder et Crawford, MM. Calmette et Guérin se sont vus obligés d'opposer une réfutation énergique :

«Les vétérinaires américains, disent-ils, ont, en effet, observé que les animaux vaccinés, mis en contact, quatre mois plus tard, avec des sujets tuberculeux, puis sacrifiés au bout d'un an, présentent parfois des tubercules dans les ganglions pharyngiens. D'après les auteurs français, un tel phénomène est parfaitement explicable, si on tient compte des caractères particuliers de l'immunité antituberculeuse.

Chez l'animal vacciné, le bacille de Koch ne circule pas dans le système lymphatique; dès qu'il a pénétré dans celui-ci, il est fixé, retenu dans un ganglion. Il peut y déterminer la formation d'un tubercule, mais n'a aucune tendance à créer des lésions extensives et le tubercule finit par se scléroser ou se calcifier.»

«D'autre part les Américains reprochent à la vaccination de rendre difficile la recherche des animaux tuberculeux dans les troupeaux, car les vaccinés réagissent exactement comme les sujets parasités par des bacilles virulents. A un tel grief, on peut opposer que la méthode américaine de disparition de la tuberculose par l'abatage des réagissants, si coûteux qu'aucun pays d'Europe ne pourrait songer à l'appliquer, est irrationnelle et est incapable d'assurer l'assainissement définitif du troupeau.»

«La prophylaxie par le B.C.G. est au contraire réalisable avec le minimum de dépenses. Il n'y a pas plus de difficultés à vacciner et à revacciner chaque année tout un troupeau qu'il n'y en a à le soumettre aux épreuves tuberculiniques. Si on élimine peu à peu, en les livrant à la boucherie, tous les animaux qui n'ont pas été vaccinés à la naissance, pour ne conserver que ceux qui ont été vaccinés, puis revaccinés chaque année, au bout de quatre ou cinq ans, les troupeaux seront définitivement à l'abri des infections tuberculeuses virulentes, puisque les bacilles qui viendraient à être introduits accidentellement dans les pâturages ou les étables demeureront inoffensifs pour les animaux vaccinés. Il n'y a par suite aucune bonne raison de ne pas utiliser, pour la prophylaxie de la tuberculose, une méthode qui se recom-

mande à la fois par son coût presque nul, sa simplicité d'application et son efficacité protectrice.»

* * *

L'Office International des Epizooties ayant mis à l'ordre du jour de sa session de 1931, l'état actuel de la vaccination préventive contre la tuberculose a souscrit les conclusions de ses rapporteurs F. Gerlach et J. Boes.

Inspiré des recherches expérimentales de Bruno Lange, entreprises à l'occasion du procès de Lubeck, du résultat de ses expériences personnelles et des observations recueillies dans la pratique par les vétérinaires autrichiens, F. Gerlach résume ainsi son opinion :

«L'innocuité du B.C.G. pour la vaccination des veaux et la revaccination des bovins peut être considérée comme démontrée. Un certain effet immunisant de la vaccination par le B.C.G. est également indubitable. Les observations réalisées dans l'avenir diront jusqu'à quel point cette protection vaccinale est suffisante dans la pratique. Les résultats obtenus par la vaccination par le B.C.G. seront sans aucun doute meilleurs encore lorsque seront observées les sévères prescriptions indiquées dans les premières semaines de la vie des veaux : mais là même où, par suite de circonstances particulières, il n'est absolument pas possible de s'y conformer, le B.C.G. semble exercer une action favorable en ce sens que, jusqu'à présent, des tuberculoses ouvertes n'ont pas été enregistrées. Aucune méthode de vaccination, dans au-

cune maladie infectieuse, ne nous a donné une sécurité de 100 %. Il serait injuste de l'exiger pour une des maladies les plus difficiles à combattre. Nous devons nous réjouir du moindre pas en avant qui nous rapproche du but à atteindre.»

J. Boës s'est placé sur le terrain de l'application, il a apprécié les résultats des expériences de vaccination antituberculeuse par le B.C.G. poursuivies jusqu'alors, il a contrôlé des expériences entreprises en Belgique et à la lumière de tous ces faits il a tiré des enseignements les uns favorables, les autres défavorables.

Comme favorables nous citerons, dit J. Boës :

«1) Que la vaccination B.C.G. peut être pratiquée dans les milieux infectés sans aucun danger et sans aucune répercussion défavorable sur le développement des animaux, ni sur leur exploitation économique normale. Il n'est pas non plus à craindre que les animaux vaccinés constituent, de par le fait de la vaccination, un danger pour leur entourage, personnes ou animaux, étant donné l'absence de virulence du bacille Calmette-Guérin.

«2) Que l'injection de B.C.G., pratiquée dans des conditions favorables, confère une certaine résistance à la surinfection, qui peut constituer un adjuvant précieux des mesures prophylactiques mises en œuvre dans les foyers tuberculeux.

«3) Que la méthode procure au vétérinaire un moyen plus scientifique et plus élégant de lutte contre la tuberculose, lui permettant d'intervenir plus facilement dans les milieux infectés.»

Comme défavorable, il importe de considérer :

«1) La nécessité de recourir, malgré la vaccination, à une série de mesures et de précautions qui ne sont pas beaucoup moins irréalisables que celles qui sont exigées pour la prophylaxie sans vaccination et qu'on reproche aux différents systèmes de lutte antituberculeuse en médecine vétérinaire. Nous sommes, en effet, d'avis que les mesures initiales préconisées ne suffisent pas encore pour assurer à la vaccination son plein rendement ; mais qu'elles doivent être complétées par une surveillance continue du troupeau, de façon à prévenir les infections massives des vaccinés et à purger le milieu du virus tuberculeux.

«2) La réaction à la tuberculine des animaux vaccinés, qui cause incontestablement un préjudice au commerce et à l'exportation des animaux, moins appréciable cependant si on ne vaccine que dans les milieux fortement contaminés où fatalement, tôt ou tard, les animaux présenteront une réaction positive.

«3) Le fait de l'incertitude dans laquelle on se trouve à l'égard de l'animal vacciné, au point de vue du danger qu'il y aurait à le verser dans un effectif indemne de tuberculose. Rien ne différencie, en effet, l'animal vacciné indemne de lésions de tuberculose active de l'animal vacciné porteur de ces lésions. Cette dernière éventualité est toujours à craindre si l'animal provient d'un milieu infecté, et il serait téméraire de le considérer comme complètement inoffensif et de l'admettre dans les exploitations où on tâche de se préserver de la maladie. La marque que certains expérimentateurs préconisent d'appliquer aux animaux vaccinés ne peut, à mon avis, donner

aucune garantie. Certes, il est indiqué de marquer ces animaux dans un but expérimental, pour pouvoir les observer et voir de quelle façon ils se comportent à l'égard des causes d'infection; mais il est absolument prématuré d'accorder à cette marque un avantage quelconque au point de vue commercial.»

«Comme conclusion à cet exposé, nous croyons pouvoir admettre que, dans l'état actuel de nos connaissances, il est contre-indiqué de se servir du vaccin B.C.G. dans les exploitations qui sont indemnes de tuberculose ou qui ne sont que légèrement contaminées, qui, en un mot, peuvent être préservées ou assainies par des précautions et mesures hygiéniques ordinaires. Par contre, la vaccination est indiquée dans les milieux fortement infectés, où, associée à une préservation sévère de tout contagé des nouveaux-nés et à des mesures d'hygiène rationnelles, elle peut rendre des services.»

Nous ne saurions apporter dans notre étude de conclusions plus précises et des renseignements d'ensemble plus récents, sur l'état actuel de la vaccination antituberculeuse des bovins par le B.C.G. Le problème n'est pas définitivement résolu, des expériences sont encore nécessaires, mais on peut considérer comme démontrée l'innocuité du bacille Calmette-Guérin, le B.C.G. est dépourvu de virulence, son emploi ne contrarie en rien l'exploitation économique des animaux, son action immunisante est indubitable, l'avenir nous dira le degré et la durée de la résistance conférée par le B.C.G.

Il serait à souhaiter que la pratique de la vaccination antituberculeuse par la méthode du B.C.G.

soit répandue encore davantage parmi les praticiens, car de leurs observations il en résulterait une documentation extrêmement intéressante qui permettrait aux auteurs de la méthode de la perfectionner.

Nous allons relater maintenant quelques tentatives de prémunition que nous avons essayée de faire sans prétention toutefois de constituer un apport sérieux à la solution du problème.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I.

Petite étable de deux vaches. — Nous sommes appelés à la visiter et nous constatons qu'une des vaches a mis bas trois semaines auparavant un veau bien constitué et normal; la vache est en bon état, mais tousse quelquefois, nous dit le propriétaire.

C'est cette déclaration qui nous amène à conseiller la vaccination par le B.C.G. pour le veau nouveau-né. Le conseil est accepté, mais l'application est différée. Nous avons l'occasion de renouveler notre prescription, lorsque la seconde vache met bas, c'est-à-dire 17 jours après.

Cette fois il est décidé que chaque veau sera vacciné. La vaccination est pratiquée bien exactement suivant les instructions, nous n'insistons pas pour l'isolement des sujets, on n'aurait pas suivi nos indications.

Ces vaccinations remontent à quatre mois, les vaccinés sont en parfait état. Ils n'ont donné lieu à aucune préoccupation. Nous espérons les suivre et pouvoir les revacciner.

OBSERVATION II.

Il s'agit de deux femelles l'une de quatre mois, l'autre de sept mois achetées en août dernier pour être élevées en vue de reproduction.

Les deux bêtes sont en parfait état, ne présentent aucun symptôme de la maladie, leurs origines sont inconnues.

Malgré l'âge des sujets nous conseillons la vaccination, elle ne provoque aucun trouble.

L'intervention est de date trop récente pour en tirer une conclusion quelconque.

Dans ces deux observations des nodosités plus ou moins volumineuses ont persisté au point d'insertion du vaccin.

OBSERVATION III.

La plus importante, mais aussi la plus difficile quant à l'interprétation.

Au mois de juin 1931 nous sommes consultés par un ancien industriel venant de se rendre acquéreur d'une ferme abandonnée et de prairies assez importantes. Il venait d'acheter au hasard d'une foire des environs un jeune taureau et douze jeunes taures d'environ un an.

Il demandait que nous vaccinions avec le B.C.G. tout ce troupeau.

Nous examinons les treize bêtes, le taureau et neuf des taures paraissaient en parfait état de santé, une taure était maigre et toussait; les deux autres toussaient, mais n'étaient pas maigres.

A l'auscultation rien de particulier pour ces trois animaux.

Nous avons cru conseiller, puisqu'il existait des emplacements suffisants d'isoler ces bêtes les unes des autres et de différer tout au moins pour les trois suspects l'application du B.C.G.

Nous nous proposons de faire l'injection de tuberculine à ces trois bêtes. Le propriétaire néo-éleveur enthousiaste insista pour que la vaccination au B.C.G. fut faite aussi rapidement que possible.

Les vaccinés furent bien répartis dans les différents enclos relativement séparés les uns des autres, mais on ne peut dire qu'il y ait eu isolement véritable.

Tous les suspects supportèrent bien la vaccination et à notre grand étonnement les trois suspects n'ont par la suite donné aucune préoccupation. Tous paraissent actuellement améliorés. L'une des génisses suspectes présente une nodosité du volume du poing à l'endroit de l'injection. La nodosité est dure et non douloureuse.

Ce sont les seules applications, bien imparfaites, qu'il nous ait été possible de faire du B.C.G.

Attaché à un abattoir, nous aurions désiré trouver parmi les animaux qui y sont sacrifiés des vaccinés et par conséquent rechercher sur eux les résultats de cette vaccination. Aucun animal antérieurement vacciné n'a été présenté à notre examen.

Il serait d'ailleurs d'un grand intérêt que chaque animal vacciné avec le B.C.G. et envoyé dans un abattoir public en vue de son abatage fut accompagné d'une fiche ou d'un laissez-passer le signalant à l'attention du contrôle. Le Vétérinaire-Inspecteur averti pourrait alors examiner l'animal avec un soin particulier et il lui serait possible d'apprécier les résultats obtenus par la vaccination.

L'inspection des viandes serait ainsi à même d'apporter un concours précieux dans les recherches sur la vaccination avec le B.C.G.

CONCLUSIONS

Depuis la découverte du bacille de Koch on a essayé de prémunir les sujets avec

- 1) des bacilles tués ;
- 2) des extraits bacillaires ;
- 3) des serovaccins ;
- 4) des bacilles d'animaux à sang froid ;
- 5) des bacilles vivants et atténués.

Aucun de ces procédés n'a donné des résultats tangibles et le problème de la prémunition antituberculeuse reste encore entier et doit retenir l'attention des chercheurs.

Le vaccin de MM. Calmette et Guérin semble doué de véritables propriétés immunisatrices.

Cependant depuis sa découverte il a fait l'objet de vives controverses qui ne permettent pas de formuler un jugement définitif.

Il semble que ce jugement si important pour la conservation de la santé publique pourrait être hâté, si l'application du B.C.G. était généralisée chez les animaux.

Il en résulterait des observations cliniques permettant peut-être aux auteurs de la méthode d'apporter quelques modifications tant dans la production du B.C.G. que dans son emploi, si tant est que ce soit nécessaire.

En tout cas un certain nombre d'animaux pourraient être suivis, d'autres devant être facilement sacrifiés sans préjudice, les affirmations de MM. Calmette et Guérin trouveraient, grâce aux résultats de l'expérience sur l'ensemble du cheptel, une confirmation d'efficacité et de prémunition dont les humains profiteraient.

Il reste à souhaiter que le monde vétérinaire accorde son concours absolu. Il y est encouragé par l'Institut Pasteur qui délivre gratuitement du B.C.G. par la nécessité de conserver le cheptel et surtout par l'importance du problème à résoudre : « Faire disparaître la tuberculose. »

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD

Vu : le Président,
A. LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

ANNEXE

Instructions pour les essais de vaccination contre la tuberculose par le B.C.G. chez les bovidés.¹⁾

I. *Principe de la vaccination.* — Le vaccin est constitué par des bacilles tuberculeux vivants, d'origine bovine, rendus complètement inoffensifs pour toutes les espèces animales l'homme y compris. (Vaccin B.C.G.) Son inoculation sous la peau d'un bovidé indemne de tuberculose provoque la formation d'une petite lésion, grosse comme un œuf de pigeon ou de poule, indolore, sans tendance à la suppuration. L'animal ainsi vacciné réagit à l'épreuve de la tuberculine pendant plusieurs mois. La réaction positive disparaît ainsi que la lésion vaccinale généralement du dixième au quinzième mois après la vaccination. Pendant tout ce temps l'animal reste prémuni vis-à-vis des contaminations tuberculeuses.

II. *Animaux auxquels elle s'adresse.* — La vaccination est destinée :

1) Aux animaux qui naissent dans une exploitation infectée de tuberculose et pour lesquels la contamination est rapide et fatale.

2) Aux animaux qui, bien que naissant dans une

¹⁾ Notice délivrée par Labpasteur, 35, rue Dutot, Paris,

exploitation indemne de tuberculose, peuvent être soumis à des contaminations occasionnelles.

Dans l'un et l'autre cas, tous les animaux qui naissent dans l'exploitation, quelle que soit leur destinée ultérieure, doivent être soumis à la vaccination aussitôt que possible après la naissance et au plus tard, dans les quinze jours qui suivent. Dans les exploitations infectées, il est nécessaire en outre de soustraire ces animaux dès leurs naissance et pendant le mois qui suit à toute contamination tuberculeuse d'habitat ou d'alimentation (isolement, ébullition du lait, lait de vaches non tuberculeuses).

III. *Forme et mode d'emploi du vaccin.* — Le vaccin est envoyé par doses séparées, chaque dose destinée à un animal. Il est placé dans des ampoules fermées à la lampe qui contiennent dix centimètres-cubes de l'émulsion. Avant de les déboucher pour l'usage, les ampoules seront fortement agitées. Le vaccin sera utilisé aussitôt que possible après réception et dans un délai qui n'excédera pas dix jours.

IV. *Pratique de l'inoculation vaccinale.* — La seringue de 10 ccm, préalablement bouillie et munie d'une aiguille assez longue, est remplie en aspirant directement dans le tube qui contient le vaccin. L'injection est poussée profondément dans le tissu conjonctif du fanon, vers le tiers supérieur de ce pli cutané. Aucun soin spécial n'est à donner ultérieurement aux animaux vaccinés, s'abstenir cependant de les soumettre à des épreuves de tuberculine, même intradermo.

V. *Revaccination.* — Comme pour les autres

vaccinations actives (charbon, rouget) la revaccination doit être effectuée tous les ans en suivant les mêmes indications que ci-dessus.

Le vaccin contre la tuberculose des bovidés est délivré gratuitement aux vétérinaires seuls chargés de son emploi.

BIBLIOGRAPHIE

- Ascoli.** — La vaccination antituberculeuse avec les bacilles vivants chez les animaux et chez l'homme. Milan 1928.
- Bær.** — Revue Générale de Médecine Vétérinaire. Février 1931.
- Bocchini.** — Gazette de Nantes. Avril 1931.
- J. Boes.** — Vaccination antituberculeuse par le B.C.G. Etat actuel de la question. Bulletin Officiel International des Epizooties 1931.
- Bruschettini.** — Congrès méd. international. Londres 1913.
Traitement de la Tuberculose Gênes 1911.
- Calmette et Guérin.** — Annales de l'Institut Pasteur 1907/1908.
Revue vétérinaire 1910.
Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la Tuberculose bovine. Annales de l'Institut Pasteur 1924.
Congrès international de Pathologie comparée. Octobre 1931.
- Calmette.** — A propos de la communication de M. Lignières sur la prémunition dans les milieux non infectés de tuberculose. Bulletin de l'Académie de Médecine 1928.
- Calmette, Guérin et Weil-Hallé.** — Revue de la Tuberculose 1924.
- Gerlach F.** — Ueber die Organisation der Schutzimpfung nach Calmette-Guérin gegen Rinder-

tuberkulose in Oesterreich. Seuchenbekämpfung T.V. pp. 139—143.

La vaccination préventive contre la tuberculose. Etat actuel de la question. — Bulletin officiel international des Epizooties 1931.

Guérin, Richart et Boissière. — Essai de prophylaxie de la Tuberculose bovine par le B.C.G. dans une exploitation rurale infectée, Annales de l'Institut Pasteur, Mars 1927.

Guérin. — Note sur la prophylaxie de la Tuberculose bovine par le B.C.G.

Recueil de Médecine Vétérinaire 1927, 1928.

Note sur le stade lymphatique de l'infection tuberculeuse chez les bovidés.

Recueil de Médecine Vétérinaire 1927.

Heymans. — La survie du bacille de la tuberculose humaine et du B.C.G. dans le corps des bovidés. Bulletin de l'Académie royale de Médecine belge 1927.

Ishigami. — Congrès international de la Tuberculose Washington 1908.

Jacobs. — Société Internationale de la Tuberculose. Paris 1906.

Lignières. — Bulletin central de Médecine Vétérinaire 1905—1906.

Recueil Vétérinaire. Janvier 1921.

Contribution à l'étude des qualités pathogènes du vaccin B.C.G. contre la tuberculose.

Bulletin de l'Académie de Médecine 1927.

Nouvelle contribution à l'étude des propriétés pathogènes du vaccin B.C.G. et son application à la prophylaxie de la tuberculose.

Bulletin de l'Académie de Médecine 1928.

Marxer. — Technik der Impfstoffe und Heilsera.
Braunschweig 1915.

Mello. — Revue Générale de Médecine Vétérinaire.
Avril 1929.

Moussu. — La vaccination antituberculeuse.
Recueil de Médecine Vétérinaire. 15 janvier 1925.
Recueil de Médecine Vétérinaire . Janvier 1929.
Recueil de Médecine Vétérinaire. Août 1931.

Schrøder E.-C. et Crawford A.-B. — Studies concerning
the Calmette-Guérin method of Vaccinations
animals against tuberculosis.
Journ. Am. Vet. med. Ass. 1929.

Vallée. — Vaccination antituberculeuse des bovidés par
inoculation des bacilles tuberculeux de type
équin émulsionné en un excipient irrésorbable.
Bulletin de la Société de Médecine Vétérinaire
Pratique. 1924, 1925, 1926.

Vallée et Panisset. — Les tuberculoses animales. Paris
1920.

Watson. — Journal Am. Vet. med. Ass. 1927.
